

Rec'd PCT/PTO 02 DEC 2004
PCT/JPO 02711785

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

12.11.02
REC'D 13 JAN 2003
PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application: 2002年 6月 6日

出 願 番 号

Application Number: 特願2002-166224

[ST.10/C]:

[JP2002-166224]

出 願 人

Applicant(s): 和光純薬工業株式会社

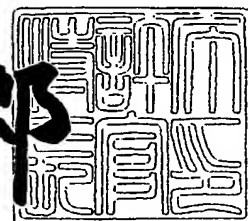
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2002年12月17日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2002-3099650

【書類名】	特許願
【整理番号】	F-1501
【特記事項】	特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特 許出願
【あて先】	特許庁長官殿
【発明者】	
【住所又は居所】	岐阜県岐阜市三田洞東 3 - 2 2 - 5
【氏名】	廣田 耕作
【発明者】	
【住所又は居所】	岐阜県岐阜市光栄町 2 丁目 2 3 番地
【氏名】	佐治木 弘尚
【特許出願人】	
【識別番号】	000252300
【氏名又は名称】	和光純薬工業株式会社
【代表者】	池添 太
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	006035
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【プルーフの要否】	要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 不活性メチレンの重水素化方法

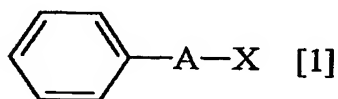
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性化されたパラジウムカーボンの存在下、重水素化された溶媒中、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物を密封還流下に置くことを特徴とする、当該化合物が有する当該メチル基の水素原子、又は当該化合物が有する炭素数 2 以上のアルキレン基のベンジル位及びそれ以外の炭素原子に結合する水素原子重水素化方法。

【請求項 2】 置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物が、当該メチル基を有する化合物である請求項 1 に記載の重水素化方法。

【請求項 3】 置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物が、置換基を有していてもよい芳香環に直結した炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物である請求項 1 に記載の重水素化方法。

【請求項 4】 置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物に於ける、芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物が、一般式 [1]



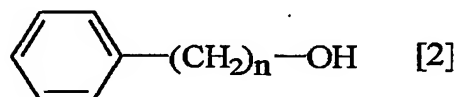
(式中、A はメチレン基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を表し、X は水素原子、アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、アシル基、アシルアミノ基又はアルコキシカルボニル基を表す。但し、A がメチレン基のとき X は水素原子を表す。) で示される化合物である請求項 1 に記載の重水素化方法。

【請求項 5】 A で表される炭素数 2 以上のアルキレン基が直鎖状アルキレン基であり、X が水素原子、カルボキシル基、アシル基、アシルアミノ基又はアルコキシカルボニル基である請求項 4 に記載の重水素化方法。

【請求項6】 Aで表される炭素数2以上のアルキレン基が炭素数3以上の直鎖アルキレン基であり、Xがアルコキシ基、水酸基又はアミノ基である請求項4に記載の重水素化方法。

【請求項7】 芳香環が有していてもよい置換基がアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれるものである、請求項4に記載の重水素化方法。

【請求項8】 一般式〔2〕



(式中、nは3、4又は5である。)で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性化されたパラジウムカーボンを用いた不活性アルカンの重水素化方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

同位体で標識された化合物は、薬物の生体内動態を調べる上で有用であり、中でも重水素(D)で標識された化合物は、前記目的で一般的に用いられる化合物の一つである。

【0003】

この重水素で標識された化合物は、予め重水素化された出発原料から合成するというのが従来の一般的合成方法であったが、該合成方法は多段階の合成過程を要するという点で問題を有しているため、合成した最終目的物のC-HをC-Dに直接変換(H-D交換)することにより、重水素で標識化された化合物を得るという方法の開発が望まれている。

【0004】

そこで、本発明者等は研究を重ね、芳香環に直結する炭素原子に結合する水素

原子（ベンジル位の水素原子）のみを選択的に重水素化する方法を見出した。しかしながら、該重水素化方法では、ベンジル位であっても末端炭素に結合している水素原子（芳香環に直結したメチル基の水素原子）は未だ重水素化率が低く、またベンジル位以外の水素原子については全く重水素化されないため、芳香間に直結したメチル基の水素原子の重水素化率が高く、且つベンジル位以外の炭素原子に結合する水素原子も重水素化し得る重水素化方法の開発が望まれていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、芳香環に直結したメチル基の水素原子の重水素化率が高く、且つベンジル位の水素原子のみならず、それ以外の炭素原子に結合する水素原子をも効率よくに重水素化する方法を開発することをその課題とする。

【課題を解決するための手段】

本発明は、活性化されたパラジウムカーボンの存在下、重水素化された溶媒中、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数2以上のアルキレン基を有する化合物を密封還流下に置くことを特徴とする、当該化合物が有する当該メチル基の水素原子、又は当該化合物が有するベンジル位及びそれ以外の炭素原子に結合する水素原子重水素化方法、の発明である。

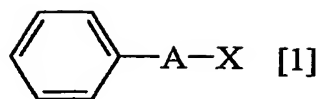
【0006】

即ち、本発明者等は、上記目的を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又はアルキレン基を有する化合物を、活性化されたパラジウムカーボンを触媒として用い、且つ重水素化された溶媒を用いて密封還流下で反応させることにより、該化合物の当該メチル基の水素原子や、該化合物のベンジル位の水素原子のみならず、それ以外の炭素原子に結合する水素原子をも重水素化し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

本発明に係る、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数2以上のアルキレン基を有する化合物に於ける、芳香環に直結したメチル基又は炭素数2以上のアルキレン基を有する化合物としては、例えば一般式〔1〕

【0008】



【0009】

(式中、Aはメチレン基又は炭素数2以上のアルキレン基を表し、Xは水素原子、アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、アシル基、アシルアミノ基又はアルコキシカルボニル基を表す。但し、Aがメチレン基のときXは水素原子を表す。)で示される化合物が挙げられる。

【0010】

一般式[1]に於いて、Aで表される炭素数2以上のアルキレン基としては、直鎖状でも分枝状でも或いは環状でもよく、中でも直鎖状或いは分枝状のものが好ましく、特に直鎖状であるものが好ましく、通常炭素数2～20、好ましくは2～10、更に好ましくは2～7のものが挙げられる。

【0011】

Aで表される炭素数2以上のアルキレン基の具体例としては、例えばエチレン基、メチルメチレン基、n-プロピレン基、イソプロピレン基、n-ブチレン基、イソブチレン基、1,2-ジメチルエチレン、n-ペンチレン基、イソペンチレン基、2-メチルブチレン基、1,2-ジメチルプロピレン基、n-ヘキシレン基、イソヘキシレン基、2-メチルペンチレン基、1,4-ジメチルブチレン基、2,3-ジメチルブチレン基、n-ヘプチレン基、イソヘプチレン基、1,2-ジメチルペンチレン、1,2,3-トリメチルブチレン基、n-オクチレン基、n-ノニレン基、n-デシレン基、n-ウンデシレン基、n-ドデシレン基、n-トリデシレン基、n-テトラデシレン基、n-ペンタデシレン基、n-ヘキサデシレン基、n-ヘプタデシレン基、n-オクタデシレン基、n-ノナデシレン基、n-イコシレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基、シクロオクチレン基、シクロノニレン基、シクロデシレン基、シクロウンデシレン基、シクロドデシレン基、シクロトリデシレン基、シクロテトラデシレン基、シクロヘサデシレン基、シクロヘプタデシレン基、シクロノナ

デシレン基、シクロイコシレン基等が挙げられる。尚、上記アルキレン基のうち炭素数が5以上のものは、芳香環と直結する炭素から数えて4つ以上離れた炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい。

【0012】

一般式〔1〕に於いて、Xで表されるアルコキシ基としては、通常炭素数1～6、好ましくは1～4のものが挙げられ、具体的には、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0013】

Xで表されるカルボキシル基は、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等の塩の形をとっていてもよいが、アルカリ金属塩となっているものがその取り扱い易さから好ましく、中でもナトリウム塩が好ましい例として挙げられる。

【0014】

Xで表されるアミノ基としては、第1級アミノ基 ($-NH_2$)、第2級アミノ基 ($-NHR$) 及び第3級アミノ基 ($-NR_2$) (但し、Rは炭素数1～6、好ましくは1～4のアルキル基を表す。) が挙げられ、具体的には、例えば第1級アミノ基、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等の第2級アミノ基、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等の第3級アミノ基等が挙げられ、中でも第1級アミノ基が好ましい。

【0015】

Xで表されるアシル基としては、通常炭素数2～10の例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等の脂肪族カルボン酸由来のもの、例えばベンゾイル基等の芳香族カルボン酸由来のもの等が挙げられる。

【0016】

Xで表されるアシルアミノ基としては、上記アシル基のカルボニル基に更に-NH-が結合して成る基を表し、具体的には、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。

【0017】

Xで表されるアルコキシカルボニル基としては、通常炭素数2～7のものが挙げられ、具体的には、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0018】

尚、Xがアルコキシ基、水酸基又はアミノ基の場合には、Aは炭素数3以上の直鎖アルキレン基であることが好ましい。

【0019】

一般式[1]で示される化合物に於ける芳香環の水素原子のうち、通常1～5個、好ましくは1～2個、より好ましくは1個が、夫々独立して例えばアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基等で置換されていてもよい。

【0020】

芳香環の水素原子がアルキル基で置換される場合のアルキル基としては、直鎖状でも分枝状でもよく、通常炭素数1～10、好ましくは1～6のものが挙げられ、中でも直鎖状のものが好ましく、具体的には、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、2,2-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、イソヘプチル基、sec-ヘプチル基、tert-ヘプチル基、n-オクチル基、イソオクチル基、n-ノニル基、イソノニル基、sec-ノニル基、n-デシル基が挙げられる。

【0021】

芳香環の水素原子がアリール基で置換される場合のアリール基としては、通常炭素数 6～14 のものが挙げられ、具体的には、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基等が挙げられる。

【0022】

芳香環の水素原子がアラルキル基で置換される場合のアラルキル基としては、通常炭素数 7～10 のものが挙げられ、具体的には、例えばベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等が挙げられる。

【0023】

芳香環の水素原子がアルコキシ基で置換される場合のアルコキシ基としては、直鎖状でも分枝状でもよく、通常炭素数 1～6、好ましくは 1～4 のものが挙げられ、具体的には、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0024】

芳香環の水素原子がアミノ基で置換される場合のアミノ基としては、上記した如き一般式 [1] に於ける X で表されるアミノ基と同様のものが挙げられる。

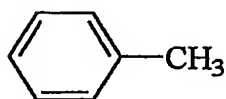
【0025】

一般式 [1] で示される化合物は、その芳香環が置換基を有していないものが好ましい。

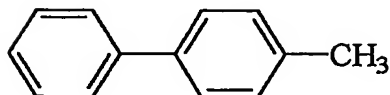
【0026】

上記一般式 [1] で示される化合物の具体例としては、例えば芳香環に直結したメチル基を有する

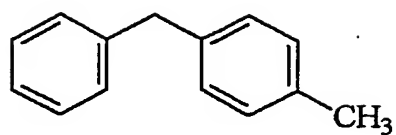
【0027】



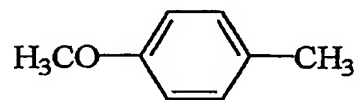
【0028】



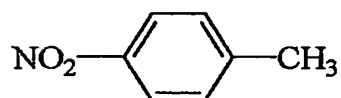
【 0 0 2 9 】



【 0 0 3 0 】



【 0 0 3 1 】



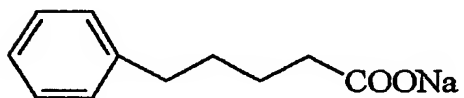
【 0 0 3 2 】



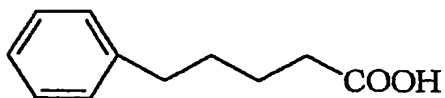
【 0 0 3 3 】

、例えば芳香環に直結する炭素数 2 以上のアルキレン基を有する

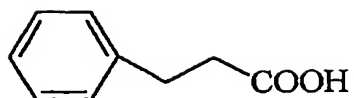
【 0 0 3 4 】



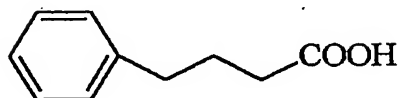
【 0 0 3 5 】



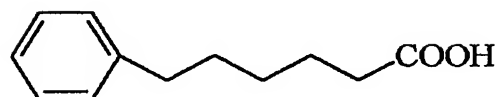
【 0 0 3 6 】



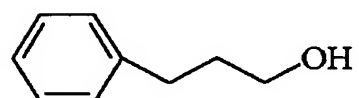
【 0 0 3 7 】



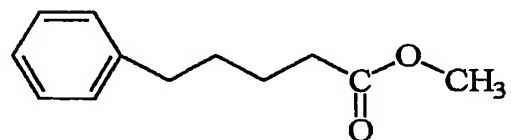
【 0 0 3 8 】



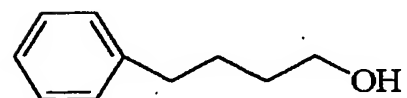
【 0 0 3 9 】



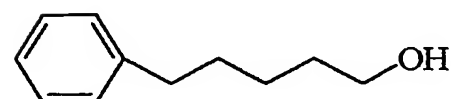
【 0 0 4 0 】



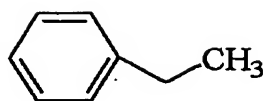
【 0 0 4 1 】



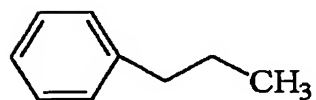
【 0 0 4 2 】



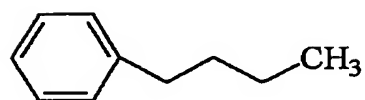
【 0 0 4 3 】



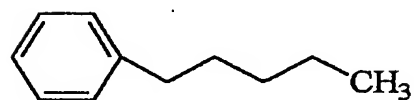
【 0 0 4 4 】



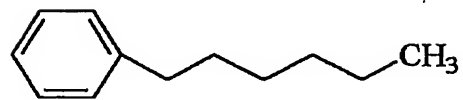
【 0 0 4 5 】



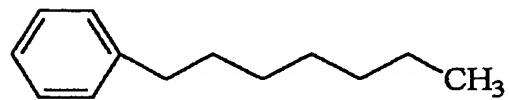
【 0 0 4 6 】



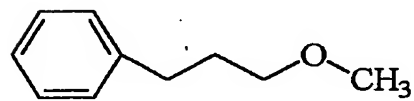
【 0 0 4 7 】



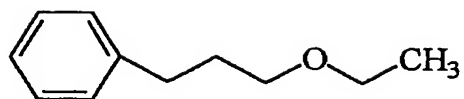
【 0 0 4 8 】



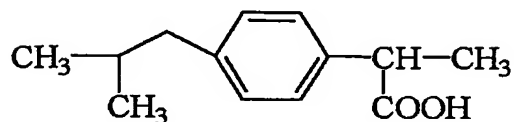
【 0 0 4 9 】



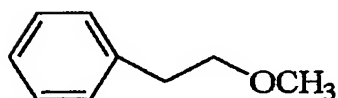
【0050】



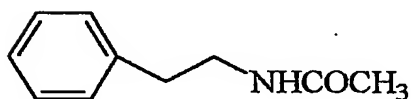
【0051】



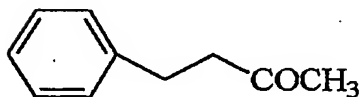
【0052】



【0053】



【0054】



【0055】

等が挙げられる。

【0056】

本発明の重水素化方法に於いて、触媒として用いられる、活性化されたパラジウムカーボンとは、所謂パラジウムカーボンが水素ガスと接触することにより活性化されたものをいう。

【0057】

本発明の重水素化方法に於いて、活性化されたパラジウムカーボンとしては、予め水素ガス等で活性化されたものを用いてもよいし、また、反応系に水素ガス

を存在させれば活性化されていない所謂パラジウムカーボンを用いることも出来る。

【 0 0 5 8 】

活性化されていないパラジウムカーボン或いは活性化されたパラジウムカーボンの使用量は、反応の基質として用いられる、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物に対して通常 0.1 ~ 50 W/W%、好ましくは 3 ~ 10 W/W% となる量である。

【 0 0 5 9 】

また、活性化されていないパラジウムカーボンを本発明の反応に用いる場合、接触させる水素ガスの量は、多すぎると本発明の反応溶媒である重水素化された溶媒が水素化されて本発明の重水素化反応に悪影響を及ぼすため、パラジウムカーボンの活性化に必要な程度の量であればよく、その量は通常パラジウムカーボンのパラジウムに対して通常 1 ~ 20000 当量、好ましくは 10 ~ 700 当量となる量である。

【 0 0 6 0 】

本発明の重水素化方法に於いて用いられる、重水素化された溶媒としては、例えば、重水、例えば重メタノール、重エタノール、重イソプロパノール、重ブタノール、重tert-ブタノール、重ペンタノール、重ヘキサノール、重ヘプタノール、重オクタノール、重ノナノール、重デカノール、重ウンデカノール、重ドデカノール等の重アルコール類、例えば重ギ酸、重酢酸、重プロピオン酸、重酪酸、重イソ酪酸、重吉草酸、重イソ吉草酸、重ピバル酸等の重カルボン酸類、例えば重アセトン、重メチルエチルケトン、重メチルイソブチルケトン、重ジエチルケトン、重ジプロピルケトン、重ジイソプロピルケトン、重ジブチルケトン等の重ケトン類、重ジメチルスルホキシド等が挙げられ、中でも重水、重メタノールが好ましい。これら溶媒は、分子中の一つ以上の水素原子が重水素化されているものであればよく、例えば重アルコール類ではヒドロキシル基の水素原子、重カルボン酸類ではカルボキシル基の水素原子が重水素化されていれば本発明の重水素化方法に使用し得るが、分子中の水素原子全てが重水素化されたものが特に好ましい。

【 0 0 6 1 】

重水素化された溶媒の使用量は、反応の基質として用いられる、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物に対して、交換部位に必要な重水素原子の理論量を 1 当量とすると、通常重水素化された溶媒に 1 ～ 1 0 0 0 当量の重水素原子が含まれるような量、好ましくは 1 0 ～ 2 5 0 当量の重水素原子が含まれるような量である。

【 0 0 6 2 】

本発明の重水素化方法に於ける反応温度は、通常、溶媒の沸点（常圧）以上で還流状態になるように設定すればよく、好ましくは溶媒の沸点～沸点 + 3 0 ℃、より好ましくは溶媒の沸点～沸点 + 2 0 ℃、更に好ましくは溶媒の沸点 + 5 ℃～沸点 + 1 5 ℃である。

【 0 0 6 3 】

密封された反応系内が上記した如き反応温度になるよう設定するには、加温及び／又は加圧すればよく、それによって結果的に系内が加圧状態になっていればよい。

【 0 0 6 4 】

反応系を加圧するには、例えば窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガスを用いて行えばよい。

【 0 0 6 5 】

反応時間は、通常 1 ～ 1 0 0 時間、好ましくは 1 0 ～ 5 0 時間、より好ましくは 1 5 ～ 3 0 時間である。

【 0 0 6 6 】

本発明の重水素化方法を、溶媒として重水を用いる場合を例にとって具体的に説明する。

【 0 0 6 7 】

即ち、例えば一般式 [1] で示される化合物（基質） 0.25mmol 及び該基質に対して約 10wt% の活性化されていないパラジウムカーボン（Pd10%）を重水 1 mL に懸濁させ、密封した反応系を水素置換した後、油浴中で約 2 4 時間加熱還流しながら反応させる。反応終了後、反応液を濾過し、生成物が重水に可溶な場合はそ

のまま ^1H -NMR及びMassスペクトルを測定して構造解析を行う。生成物が重水に難溶な場合は、反応液からこれを単離してから ^1H -NMR及びMassスペクトルを測定して構造解析を行う。

【 0 0 6 8 】

生成物が重水に難溶な場合に反応液から生成物を単離するには、例えば抽出等の公知の精製方法に従って行えばよい。

【 0 0 6 9 】

尚、一般式〔1〕で示される化合物に於いて、 $-\text{A}-\text{X}$ で表される基或いは芳香環の置換基の重水素化は、芳香環に近い位置にある炭素原子に結合した水素原子程重水素化率が高いと推測される。

【 0 0 7 0 】

また、 $-\text{A}-\text{X}$ で表される基又は芳香環の置換基として芳香環に結合したアルキル基の鎖中に、酸素原子が含まれている場合には、該酸素原子に隣接する炭素原子及び芳香環から見て該酸素原子より遠い位置にある炭素原子に結合している水素原子は重水素化され難い。

【 0 0 7 1 】

尚、一般式〔1〕で示される化合物のうち、例えばニトロ基等の置換基を有している化合物を反応の基質として用い、且つ反応系中で触媒を活性化させるために水素ガスを用いて重水素化反応を行う場合には、本発明の重水素化の他に該基質のニトロ基等の置換基がアミノ基等に還元される場合がある。

【 0 0 7 2 】

上記した如く、活性化されたパラジウムカーボン及び重水素化された溶媒を用い、密封還流下で基質を反応させることを特徴とする本発明の重水素化方法によれば、従来、重水素化は可能なもののその重水素化率が低かった芳香環に直結したメチル基の水素原子が非常に効率よく重水素化出来、また、炭素数2以上のアルキレン基に於けるベンジル位の水素原子の重水素化のみならず、従来不可能であったベンジル位以外の水素原子をも重水素化し得るようになった。

【 0 0 7 3 】

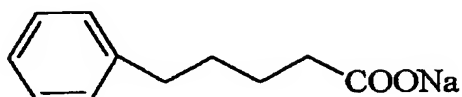
以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによ

り何等限定されるものではない。

【0074】

【実施例】

実施例 1. 下記式



【0075】

で示される化合物0.25mmol及び上記化合物に対して10wt%のパラジウムカーボン(Pd10%)及び内部標準としてp-アニス酸0.25mmolを重水1 mLに懸濁させ、系内を脱気した後バルーンを用いて反応液に水素ガスを接触させた。反応液を110℃の油浴中で24時間加熱還流させた後、反応液をメンブランフィルターで濾過し、濾液をそのまま1H-NMR及びMassスペクトル測定に用いて生成物の構造解析を行ったところ、原料化合物の芳香環上の水素原子及び芳香環に結合しているアルキレン基上の水素原子が重水素化されていることが分かった。化合物中の炭素原子に結合した水素原子夫々の重水素化率(%)を表1に示す。

【0076】

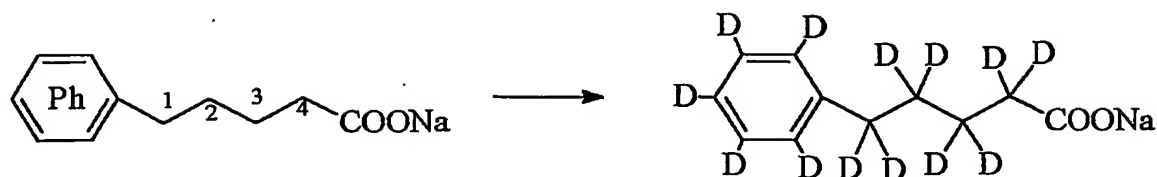
【表1】

	反応温度	Ph	C1	C2+C3	C4
実施例1	110℃	21	93	88	53
比較例1	室温	0	89	0	0

【0077】

但し、表中、Phは芳香環の炭素原子を意味し、C1、C2+C3及びC4は下記式中の数字で示される炭素原子を夫々意味し、表に記載されている数字は夫々の炭素原子に結合している水素原子の重水素化率を表す。

【 0 0 7 8 】



【 0 0 7 9 】

比較例 1.

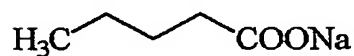
反応を室温で行った以外は実施例 1 と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率を表 1 に併せて示す。

【 0 0 8 0 】

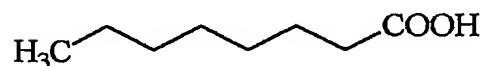
比較例 2 及び 3.

基質として以下に示すような芳香環を持たない化合物を用いて実施例 1 と同様な操作を行ったところ、何れの化合物も全く重水素化されなかった。

【 0 0 8 1 】



【 0 0 8 2 】



【 0 0 8 3 】

実施例 2 ～ 8.

表 2 に示す化合物を基質として用いた以外は実施例 1 と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率(%)を表 2 に示す。

【 0 0 8 4 】

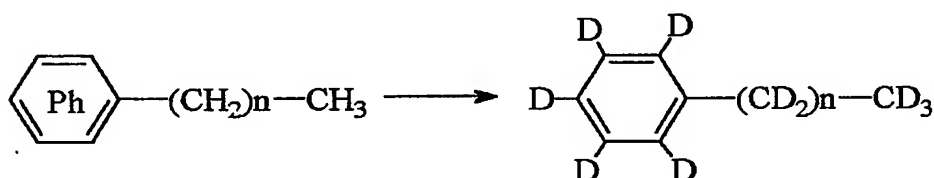
【表 2】

	基質	使用量 (mmol)	Ph	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
実施例 2	PhCH_3	5	0	64	—	—	—	—	—	—
実施例 3	PhCH_2CH_3	4	0	59	52	—	—	—	—	—
実施例 4	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4	19	77	75	56	—	—	—	—
実施例 5	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3	51	74	75	72	70	—	—	—
実施例 6	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	0.25	0	85	80	12		0	—	—
実施例 7	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	0.25	32	90	96	36			11	—
実施例 8	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	0.25	20	93	59	17				10

【0085】

但し、表中—は該当する水素原子がないことを表し、Phは芳香環の炭素原子を意味し、C1～C7は芳香環に近い位置から順次番号を付した炭素原子を意味し、表に記載されている数字は夫々の炭素原子に結合している水素原子の重水素化率を表す（以下同じ）。

【0086】



【0087】

実施例 9～12.

表 3 に示す化合物を基質として用いた以外は実施例 1 と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率(%)を表 3 に示す。

【0088】

【表 3】

	基質	Ph	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5	末端H
実施例 9	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	0	9 1	7 7	—	—	—	1 0 0
実施例 1 0	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	3 3	9 6	9 7	5 5	—	—	1 0 0
実施例 1 1	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	2 6	9 7	8 0	0	—	—	1 0 0
実施例 1 2	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	2 1	9 4	(A)	8 1	(B)	0	1 0 0

【0089】

* (A) + (B) = 60%。

【0090】

但し、末端Hはカルボキシル基の水素原子を意味し、表に記載された数字はその重水素化率を表す。

【0091】

実施例 1 3.

表4に示す化合物を基質として用いた以外は実施例1と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率(%)を表4に示す。

【0092】

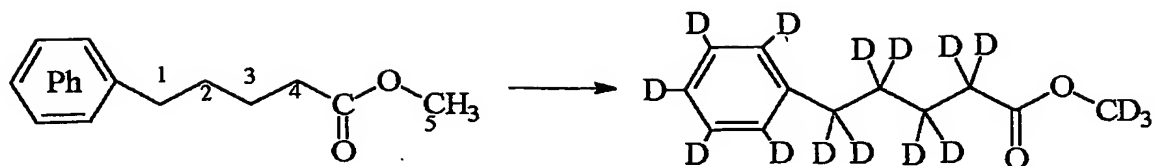
【表 4】

	基質	Ph	C 1	C 2 + C 3	C 4	C 5
実施例 1 3	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$	0	9 0	9 1	0	0

【0093】

但し、表中Ph、C 1、C 2、C 3、C 4及びC 5は、下記式の数字で示される位置にある炭素原子を表す。

【0094】



【0095】

実施例14～16.

表5に示す化合物を基質として用いた以外は実施例1と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率(%)を表5に示す。

【0096】

【表5】

	基質	Ph	C1	C2	C3	C4	C5
実施例14	Ph(CH ₂) ₃ OH	0	92	31	0	—	—
実施例15	Ph(CH ₂) ₄ OH	0	90	24	32	0	—
実施例16	Ph(CH ₂) ₅ OH	0	89	(A)	39	(B)	0

【0097】

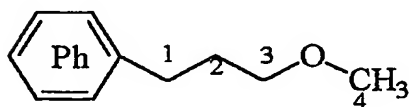
* (A)+(B)=42%。

【0098】

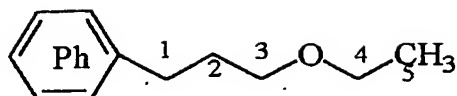
実施例17及び18.

下記に示す化合物を基質として用いた以外は実施例1と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合している水素原子の重水素化率(%)を表6に示す。

【0099】



【0100】



【0101】

【表6】

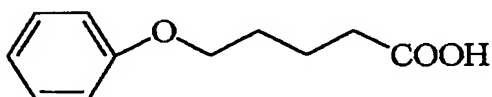
	基質	Ph	C1	C2	C3	C4	C5
実施例17	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	0	91	88	0	0	—
実施例18	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0	96	99	0	0	0

【0102】

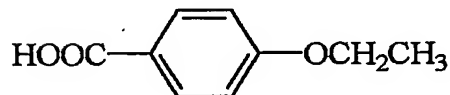
比較例4及び5.

基質として下記の化合物を用いた以外は実施例1と同様の操作を行ったところ、何れの化合物も全く重水素化されなかった。

【0103】



【0104】

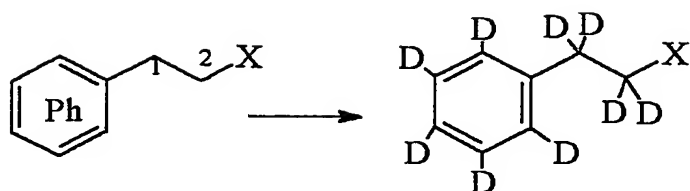


【0105】

実施例19～24.

基質として下記の化合物を下記表に記載の量用いた以外は実施例1と同様にし、重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合している水素原子の重水素化率(%)を表7に示す。

【0106】



【0107】

但し、Xは表7に示す置換基を表す。

【0108】

【表7】

	置換基(X)	基質の使用量	Ph	C1	C2	末端CH ₃
実施例19	H	4mmol	0	59	52	—
実施例20	CH ₃	4mmol	19	77	75	56
実施例21	OCH ₃	0.25mmol	0	85	7	0
実施例22	NHCOCH ₃	0.25mmol	15	92	38	0
実施例23	COOH	0.25mmol	0	91	77	*末端H 100%
実施例24	COCH ₃	0.25mmol	36	100	100	96

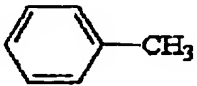
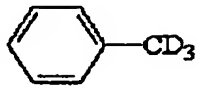
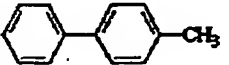
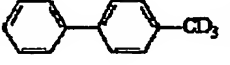
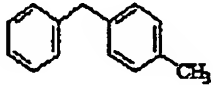
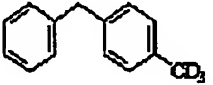
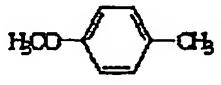
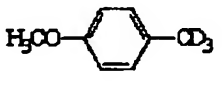
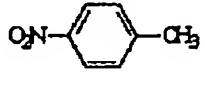
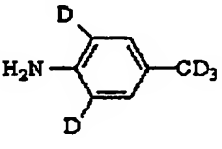
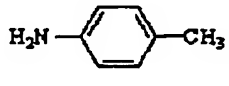
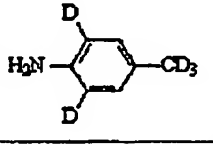
【0109】

実施例25～30.

表8に記載の反応基質を下記の量用いた以外は実施例1と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率(%)を表8に示す。

【0110】

【表 8】

	基質	生成物	基質の使用量	重水素化率(%)
実施例 25			5 mmol	64
実施例 26			0.25mmol	94
実施例 27			0.25mmol	92
実施例 28			3mmol	81
実施例 29			0.25mmol	95 *芳香環の重水素化率：56%
実施例 30			0.25mmol	92 *芳香環の重水素化率：63%

【0111】

実施例 31～33.

表 9 に記載の化合物を基質として用い、反応溶媒として重水の代わりに重メタノールを用い、80℃で反応を行った以外は実施例 1 と同様にして重水素化を行った。化合物中の炭素原子に結合した水素原子の重水素化率(%)を表 9 に示す。

【0112】

【表9】

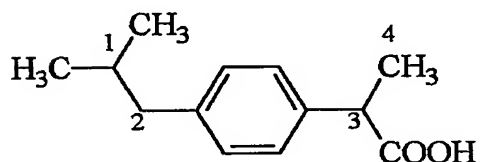
	基質	Ph	C1	C2	C3	C4	C5
実施例31	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0	59	26	4	—	—
実施例32	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	0	73	69	10	0	—
実施例33	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	0	81	70	10		5

【0113】

実施例34.

基質として下記式で示されるイブプロフェン

【0114】



【0115】

を用いた以外は実施例1と同様にして重水素化を行った。重水素化率(%)を表10に表す。

【0116】

【表10】

	C1	C2	C3	C4	末端H
実施例34	50	96	94	50	100
比較例6	0	1	18	0	100

【0117】

比較例6.

室温で反応を行った以外は実施例34と同様にして重水素化を行った。重水素化率を表10に併せて示す。

【0118】

実施例1と比較例1、実施例34と比較例6の重水素化率を比較すると、室温で重水素化反応を行った場合では所謂ベンジル位のみが僅かに重水素化されているのに対し、還流下で重水素化を行うとベンジル位のみならずベンジル位以外のアルキル炭素上に結合する水素原子も高い割合で重水素化されることが分かる。

【0119】

比較例2及び3より、芳香環を有していない脂肪族化合物は、重水素化されないことが分かる。

【0120】

実施例2～8、31～33から明らかな如く、芳香族化合物の芳香環に直結したアルキル基の炭素数が多くなるにつれ、芳香環から遠い位置に存在する炭素原子に結合している水素原子の重水素化率が低くなることが分かる。

【0121】

実施例2～8、17～18、25～28、31～33から明らかな如く、重水素化された溶媒への溶解性が低い化合物でも、それを基質として本発明の重水素化方法を行えば重水素化されることが分かる。

【0122】

実施例17及び18から明らかな如く、アルキル鎖中に酸素原子を有する芳香族化合物では、該酸素原子に隣接する炭素原子に結合している水素原子及び芳香環からみて該酸素原子より遠い位置に存在する炭素原子に結合している水素原子は重水素化され難いことが分かる。

【0123】

【発明の効果】

以上述べた如く、活性化されたパラジウムカーボン及び重水素化された溶媒を用い、密封還流下で、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数2以上のアルキレン基を有する化合物を反応させるという本発明の方法によれば、従来、重水素化は可能なもののその重水素化率が低かった当該メチル基の水素原子を非常に効率よく重水素化出来、また、炭素数2以上のアルキレン基に於けるベンジル位の水素原子の重水素化のみならず、従来不可能であったベン

ジル位以外の水素原子をも重水素化することが可能となった。

【書類名】

要約書

【要約】

【課題】

芳香環に直結したメチル基の水素原子の重水素化率が高く、且つベンジル位の水素原子のみならず、それ以外の炭素原子に結合する水素原子をも効率よくに重水素化する方法を開発すること。

【解決手段】

活性化されたパラジウムカーボンの存在下、重水素化された溶媒中、置換基を有していてもよい芳香環に直結したメチル基又は炭素数 2 以上のアルキレン基を有する化合物を密封還流下に置くことを特徴とする、当該化合物が有する当該メチル基の水素原子、又は当該化合物が有する炭素数 2 以上のアルキレン基のベンジル位及びそれ以外の炭素原子に結合する水素原子重水素化方法。

【選択図】

なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-166224
受付番号	50200825628
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成14年 7月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 6月 6日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000252300]

1. 変更年月日

1990年 8月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番2号

氏 名

和光純薬工業株式会社